中性粒细胞-淋巴细胞比值和血小板-淋巴细胞比值对急性心肌梗死患者住院死亡风险的联合预测价值：一项基于倾向性得分匹配的回顾性队列研究

陈焱，陈胜岳，韩元元，等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值和血小板-淋巴细胞比值对急性心肌梗死患者住院死亡风险的联合预测价值：一项基于倾向性得分匹配的回顾性队列研究［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0877

陈焱+，陈胜岳+，韩元元，吕志博，徐清，赵昕*

基金项目：1.科技部国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”重点专项（项目编号：2020YFC2004701）；2.辽宁省“揭榜挂帅”科技计划(重大)项目“多模态老年人群冠心病智能辅助诊断和治疗方案规划的研发与应用”(项目编号:2022JH1/10400004)

116023 辽宁省大连市，大连医科大学附属第二医院心血管内科

+：这些作者对此篇文章具有共同贡献价值；*：通讯作者：赵昕,主任医师；E-mail：zx81830@163.com

【摘要】 **背景** 已有研究表明中性粒细胞-淋巴细胞比值（Neutrophil to lymphocyte,NLR）与血小板-淋巴细胞比值(Platelet to Lymphocyte ratio,PRL)对心血管疾病具有重要的预测价值，尚未有研究探讨 NLR 联合 PLR 能否增强其对急性心肌梗死（acute myocardial infarction,AMI）患者住院期间死亡风险的预测价值。**目的** 探讨基于 Logistic 回归算法构建的联合预测模型（NLR+PLR）能否提高对 AMI 患者住院期间死亡风险的预测价值。**方法** 本研究是一项单中心、回归性队列研究，共纳入 3246 例于 2015 年 12 月至 2021 年 12 月在大连医科大学附属第二医院心内科住院的病史资料完全的 AMI 患者 3246 例，结局定义为住院期间的全因死亡。**结果** (1)基于倾向性得分匹配（Propensity Score Matching，PSM）按照 1：1 的比例对住院期间死亡患者进行匹配，所有死亡患者均匹配成功，共产生 115 对患者。住院期间死亡患者（*N*=115）与非死亡患者（*N*=115）在已经纳入匹配的 20 个自变量上的组间差异无统计学意义（*P*>0.05）。(2)NLR+PLR（NLR 联合 PLR）预测住院期间死亡风险的能力（AUC=0.754）优于 NLR（AUC=0.731）和 PLR（AUC=0.577）单独预测，ROC 曲线下面积差异有统计学意义（分别为 *P*=0.037，*P*<0.001）。(3)NLR+PLR 的最佳临界值为 0.5491(约登指数= 0.4087，敏感性= 85.22%，特异性= 55.65%)。Cox 回归分析显示，NLR + PLR>0.549 患者的死亡风险（HR2.936；95%CI 1.963－4.392；*P*<0.001）高于 NLR + PLR≤0.549 患者。(4) NLR + PLR 对 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者住院死亡风险的预测能力(AUC=0.797）高于对非 ST 段抬高型心肌梗死（NSTEMI）患者的预测能力（AUC=0.739）。**结论** 在这项回顾性队列研究中，我们通过倾向评分匹配调整了影响 AMI 住院患者院内死亡率的多种危险因素。我们的研究结果表明，与单独的 NLR 或 PLR 相比，NLR 联合 PLR 可以更好地预测 AMI 患者住院期间的死亡风险，尤其是在 STEMI 患者效能更佳。

【关键词】 联合预测值；急性心肌梗死；倾向评分匹配；中性粒细胞与淋巴细胞；血小板与淋巴细胞比率

Combined predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for risk of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction: a propensity score-based retrospective cohort study

CHEN Yan+, CHEN Shengyue+, HAN Yuanyuan, LÜ Zhibo, XU Qing, ZHAO Xin*

1. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, 116023, China

【Abstract】 **Background** Studies have shown that neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) have important predictive value for cardiovascular diseases. No studies have investigated whether the combination of NLR and PLR can enhance its predictive value for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. **Objective** To investigate whether the combined predictive model (NLR + PLR) constructed based on logistic regression algorithm can improve the predictive value of in-hospital mortality risk in patients with AMI. Methods A single-center, regression cohort study of 3246 AMI patients with complete medical history admitted to the Department of Cardiology of the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from December 2015 to December 2021 was conducted. The outcome was defined as all-cause mortality during hospitalization. **Results** (1) The patients who died during hospitalization were matched according to the ratio

of 1:1 based on Propensity Score Matching (PSM). All patients who died were successfully matched, resulting in 115 pairs of patients. There was no significant difference between the groups of patients who died during hospitalization (*N*=115) and those who did not (*N*=115) on the 20 independent variables already included in the matching (*P*>0.05). (2) NLR + PLR (NLR combined with PLR) was superior to NLR (AUC=0.754) and PLR (AUC=0.731) alone in predicting the risk of in-hospital mortality, with a significant difference in the area under the ROC curve (*P*=0.037, *P*<0.001, respectively). (3) the optimal cut-off value for NLR + PLR was 0.5491 (Youden index=0.4087, sensitivity=85.22%, specificity=55.65%).Cox regression analysis showed that patients with NLR + PLR>0.549 had a higher risk of death (HR 2.936; 95% CI 1.963 – 4.392; *P*<0.001) than patients with NLR + PLR ≤ 0.549. (4) NLR + PLR had a higher predictive ability for the risk of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (AUC=0.797) than in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) (AUC=0.739). **Conclusions** In this retrospective cohort study, we adjusted for multiple risk factors affecting in-hospital mortality in hospitalized AMI patients by propensity score matching.Our findings suggest that NLR combined with PLR can more accurately predict in-hospital mortality risk in AMI patients, especially in STEMI patients, than NLR or PLR alone.

【Key words】 Combined predictive value; acute myocardial infarction; propensity score matching; neutrophil to lymphocyte; platelet to lymphocyte ratio

AMI 是心血管疾病中最为危急的急诊事件，随着经皮冠脉介入（percutaneous coronary intervention，PCI）治疗的不断进步以及支架材质的持续改良，大多数 AMI 患者在入院 PCI 后其预后状况较为乐观，但仍有部分 AMI 患者在紧急介入手术后仍出现了不良结局。在以前的研究中，AMI 通常以斑块不稳定和脆弱性为特征。当受到某些因素的刺激时，由不稳定斑块破裂引起的急性事件被认为是冠状动脉疾病患者死亡的主要原因[1]。脆弱斑块的病理特征是存在薄帽纤维动脉粥样硬化（TCFA≤65 um）、大脂质池、血管炎症（巨噬细胞/单核细胞浸润）、内膜侵蚀伴斑块破裂和出血以及血小板聚集[2,3]。

炎症反应与冠脉斑块破裂密不可分，大多数 AMI 患者伴有高血压、高胆固醇血症等导致全身炎症反应增强的危险因素[4-10]，进而使 AMI 患者的斑块呈现不稳定的状态，导致其发生急性冠脉事件的风险大大增加。因此，迫切需要寻找一种能够准确反映 AMI 患者当前炎症状态的新型炎症标志物，以便更好地评估其发生急性冠脉事件的风险。NLR 和 PLR 在近年来备受关注。血小板、中性粒细胞和淋巴细胞容易受到机体状态的影响并不稳定；相比之下，PLR 和 NLR 这种比值比的形式则更为可靠，可有反映机体全身的炎症状态[11,12]。已有多项研究表明 NLR 和 PLR 均与急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）患者的风险分层和预后不良有关[13-15]。但却很少有研究调查 NLR 联合 PLR 作为 AMI 患者联合预测指标的短期预后效果。因此，本研究旨在基于倾向得分匹配来评估 AMI 患者院内死亡风险的危险因素，探讨 NLR 联合 PLR 在 AMI 患者短期预后中的价值。

1 资料及方法

1.1 一般数据收集

本研究共纳入 3246 例病史资料完整的于 2015 年 12 月至 2021 年 12 月在本院心内科住院的 AMI 患者，通过医院病案管理系统在隐去这些患者的姓名、住院号等可识别患者身份的关键信息后进行数据提取，最终结局定义为住院期间的全因死亡。经 PSM 后共有 115 对患者，匹配前后患者基线资料详见表 1。本研究为回顾性、观察性队列研究，已对可识别患者身份的关键信息进行脱敏处理，未对患者进行干预，符合《赫尔辛基宣言》中的伦理要求。

表 1 研究队列配对前后的基线特征

Table 1 Baseline Characteristics before and after Matching of Study Cohorts

变量	匹配前			匹配后		
	死亡 (*n*=115)	未死亡 (*n*=3,131)	*P* 值	死亡 (*n*=115)	未死亡 (*n*=115)	*P* 值
男性，n（%）	64(55.65)	2116(67.60)	0.009**	64(55.65)	63(54.80)	0.895
年龄（年）	77.46±11.48	66.14±12.39	＜0.001***	77.46±11.48	77.39±9.20	0.960
体重指数（kg/m²）	23.95±3.10	25.51±3.55	＜0.001***	23.95±3.10	24.23±3.85	0.553
教育水平，n（%）			0.22			0.433
义务教育	14(12.20)	273(8.70)		14(12.20)	9(7.80%)	
中学	28(24.30)	647(20.70)		28(24.30)	34(29.6%)	
大学	73(63.50)	2211(70.60)		73(63.50)	72(62.60%)	

退休，n（%）	103(89.60)	2361(75.40)	＜0.001***	103(89.60)	103(89.6)	1.000
血压等级，n（%）			0.544			0.370
正常	37(32.20)	923(29.50)		37(32.20)	27(23.50%)	
I	17(14.80)	578(18.50)		17(14.80)	25(21.70%)	
II	10(8.70)	355(11.30)		10(8.70)	11(9.60%)	
III	51(44.30）	1275（40.70）		51(44.30)	52(45.20%)	
心力衰竭,n(%)	107(93.00)	1725(55.10)	＜0.001***	107(93.00)	102(88.70)	0.252
糖尿病，n（%）	59(51.30)	1309（41.80）	0.044	59(51.30)	62(53.9)	0.12
糖化血红蛋白（%）	6.79±1.55	6.88±1.64	0.58	6.79±1.55	7.01±1.66	0.30
急性冠脉综合征，n（%）			0.051			0.343
非 ST 段抬高型心肌梗死	74(64.30)	2274(72.60)		74(64.30)	67(58.30%)	
ST 段抬高型心肌梗死	41(35.70)	857(27.40)		41(35.70)	48(41.70%)	
血常规检查						
钠（mmol/L）	138.26±5.78	139.86±3.14	＜0.005**	138.26±5.78	.51370±4.46	0.26
钾(mmol/L)	4.15±0.67	3.92±0.46	＜0.001***	4.15±0.67	4.12±0.54	0.68
血小板(10^9/L)	215.15±85.03	214.13±60.52	0.89	215.15±85.03	208.46±64.22	0.50
中性粒细胞(10^9/L)	9.10±4.01	5.63±2.54	＜0.001***	9.10±4.01	6.03±2.62	＜0.001***
淋巴细胞(10^9/L)	1.23±0.58	1.64±0.61	＜0.001***	1.23±0.58	1.38±0.56	0.057
肾小球滤过率(mL/min/1.73 m^2)			＜0.001***			0.777
＞60/n(%)	40(34.80)	2291(73.20)		40(34.80)	43(37.40%)	
30-60/n(%)	39(33.90)	316(10.10)		39(33.90)	34(29.60%)	
＜30/n(%)	36(31.30)	524(16.70)		36(31.30)	38(33.00%)	
血液生物化学						
甘油三酯（mmol/L）	1.17[0.92-1.69]	1.43[1.04-2.05]	＜0.001***	1.17[0.92-1.69]	1.31[1.02-1.79]	0.887
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.27[1.79-3.09]	2.45[1.87-3.04]	0.323	2.27[1.79-3.09]	2.49[2.03-2.98]	0.306
载脂蛋白比值	1.37[1.04-1.67]	1.37[1.13-1.71]	0.177	1.37[1.04-1.67]	1.28[1.05-1.59]	0.358
住院治疗						
阿司匹林，n（%）	98(85.20)	2971(94.90)	＜0.001***	98(85.20)	102(88.70)	0.434
他汀类药物，n（%）	105(91.30)	3084(98.50)	＜0.001***	105(91.30)	105(91.30)	1.00
血管紧张素转换酶抑制剂,n(%)	28(24.30)	1556(49.70)	＜0.001***	28(24.30)	34(29.60)	0.373
基于淋巴细胞的炎症指数						
NLR	7.36[4.71-12.18]	3.19[2.29-4.78]	＜0.001***	7.36[4.71-12.18]	4.19[2.79-6.74]	＜0.001***
PLR	170.83[122.32-258.82]	132.06[103.39-170.72]	＜0.001***	170.83[122.32-258.82]	156.52[118.94-197.31]	0.42*

注：如果连续数据符合正态分布，则用 X ± SD 来描述；不符合正态分布的数据用中位数和四分位数（25%，75%）来描述。*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001

纳入标准：①符合急性冠脉综合征诊断标准的患者，包括 STEMI 和 NSTEMI。

排除标准：①电子病历系统中的病史数据不完整。②患有严重疾病（如晚期恶性肿瘤）的预期寿命不到半年的患者。③血液病患者。④最近接受过化疗和/或放疗的患者。

1.2　倾向得分匹配

我们计算了所有参与分析的患者的倾向评分，并在倾向评分计算中纳入了 20 个自变量。然后根据各患者评分结果采用 1：1 匹配的方法确定院内死亡组和非死亡组患者数据，采用多种方式评估匹配后两组患者基线数据的差异。这 20 个自变量包括性别、年龄、体重指数、急性冠脉综合征类型、工作状态、教育水平、糖尿病、血清钠、血清钾、总胆固醇、甘油三酯水平、载脂蛋白比值、血清白蛋白、糖化血红蛋白、血压等级、心力衰竭、估计肾小球滤过率以及住院期间他汀类药物、阿司匹林和血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）的使用情况。

1.3　统计分析

数据由 SPSS 23.0，MedCalc 15.0 和 R 4.2.1 处理。对于分类变量，数据被描述为频率或百分比。对于连续变量，如果它们符合正态分布，则数据表示为均值±标准差;否则，数据以四分位数表示[中位数（四分位数 25，75%）]。如果连续数据满足正态性，则通过 t 检验或方差分析两组之间或多组之间的比较;否则，使用非参数检验。Fisher 精确检验或卡方检验用于分类变量的比较。采用 Logistic 回归分析确定血细胞变量的风险比（HR）。采用受试者工作特征曲线（ROC）分析临界值，并比较不同指标的预测能力。采用 Logistic 回归分析构建组合预测模型，计算其 ROC 曲线下面积，评估其预测价值。采用 DELONG 法比较了不同指标构建的 ROC 曲线下的面积。对于数据缺失不超过 20%的数据采用多重插补发进行填充。

通过绝对标准差异（SMD）来评估平衡基线特征的能力，其中<10%被认为是不显著的[16-18]；核密度图用于表示匹配前后倾向性评分的变化情况。使用非参数 Kaplan-Meier 方法估计死亡组与非死亡组患者的终点事件的累积风险。*P*<0.05 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 匹配前后基线数据的比较

匹配前，住院期间死亡的 AMI 患者的基线数据与未死亡 AMI 患者的基线数据存在显著差异，差异有统计学意义。我们根据评分采用 1：1 匹配原则计算影响院内死亡率的 20 个主要自变量的倾向评分，以消除组间差异。结果显示，匹配前两组住院期间性别、年龄、体重指数、工作状态、心肾功能、血清离子水平、治疗用药等方面差异有统计学意义，匹配后两组患者上述因素的差异已消除。即使对于教育水平、血压水平和 AMI 类型的协变量（匹配前没有差异），匹配后组间分布比例也更加平衡，如表 1 所示。

表 1　受试者配对前后的基线特征

Table 1　Baseline Characteristics of Subjects Before and After Matching

变量	匹配前			匹配后		
	死亡 (*n*=115)	未死亡 (*n*=3,131)	P 值	死亡 (*n*=115)	未死亡 (*n*=115)	*P 值*
男性，n（%）	64(55.65)	2116(67.60)	0.009**	64(55.65)	63(54.80)	0.895
年龄（年）	77.46±11.48	66.14±12.39	<0.001***	77.46±11.48	77.39±9.20	0.960
体重指数 (kg/m^2)	23.95±3.10	25.51±3.55	<0.001***	23.95±3.10	24.23±3.85	0.553
教育水平，n（%）			0.22			0.433
义务教育	14(12.20)	273(8.70)		14(12.20)	9(7.80%)	
中学	28(24.30)	647(20.70)		28(24.30)	34(29.6%)	
大学	73(63.50)	2211(70.60)		73(63.50)	72(62.60%)	
退休，n（%）	103(89.60)	2361(75.40)	<0.001***	103(89.60)	103(89.6)	1.000
血压等级，n（%）			0.544			0.370
正常	37(32.20)	923(29.50)		37(32.20)	27(23.50%)	
I	17(14.80)	578(18.50)		17(14.80)	25(21.70%)	
II	10(8.70)	355(11.30)		10(8.70)	11(9.60%)	
III	51(44.30）	1275（40.70）		51(44.30)	52(45.20%)	
心力衰竭,n(%)	107(93.00)	1725(55.10)	<0.001***	107(93.00)	102(88.70)	0.252
糖尿病，n（%）	59(51.30)	1309（41.80）	0.044	59(51.30)	62(53.9)	0.12
糖化血红蛋白（%）	6.79±1.55	6.88±1.64	0.58	6.79±1.55	7.01±1.66	0.30
急性冠脉综合征，n（%）			0.051			0.343
非 ST 段抬高型心肌梗死	74(64.30)	2274(72.60)		74(64.30)	67(58.30%)	
ST 段抬高型心肌梗死	41(35.70)	857(27.40)		41(35.70)	48(41.70%)	
血常规检查						
钠（mmol/L）	138.26±5.78	139.86±3.14	<0.005**	138.26±5.78	.51370±4.46	0.26
钾(mmol/L)	4.15±0.67	3.92±0.46	<0.001***	4.15±0.67	4.12±0.54	0.68
血小板(10^9/L)	215.15±85.03	214.13±60.52	0.89	215.15±85.03	208.46±64.22	0.50
中性粒细胞(10^9/L)	9.10±4.01	5.63±2.54	<0.001***	9.10±4.01	6.03±2.62	<0.001***
淋巴细胞(10^9/L)	1.23±0.58	1.64±0.61	<0.001***	1.23±0.58	1.38±0.56	0.057
肾小球滤过率(mL/min/1.73 m^2)			<0.001***			0.777

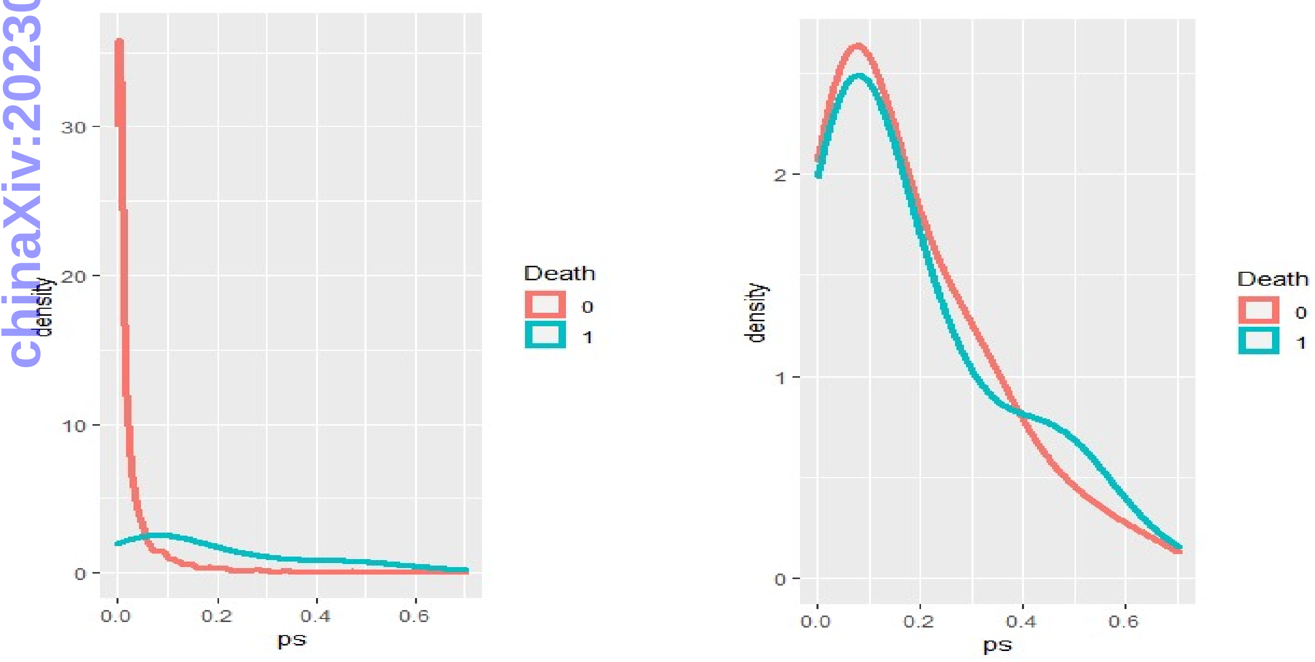
＞60/n(%)	40(34.80)	2291(73.20)		40(34.80)	43(37.40%)	
30-60/n(%)	39(33.90)	316(10.10)		39(33.90)	34(29.60%)	
<30/n(%)	36(31.30)	524(16.70)		36(31.30)	38(33.00%)	
血液生物化学						
甘油三酯（mmol/L）	1.17[0.92-1.69]	1.43[1.04-2.05]	<0.001***	1.17[0.92-1.69]	1.31[1.02-1.79]	0.887
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.27[1.79-3.09]	2.45[1.87-3.04]	0.323	2.27[1.79-3.09]	2.49[2.03-2.98]	0.306
载脂蛋白比值	1.37[1.04-1.67]	1.37[1.13-1.71]	0.177	1.37[1.04-1.67]	1.28[1.05-1.59]	0.358
住院治疗						
阿司匹林，n（%）	98(85.20)	2971(94.90)	<0.001***	98(85.20)	102(88.70)	0.434
他汀类药物，n（%）	105(91.30)	3084(98.50)	<0.001***	105(91.30)	105(91.30)	1.00
血管紧张素转换酶抑制剂,n(%)	28(24.30)	1556(49.70)	<0.001***	28(24.30)	34(29.60)	0.373
基于淋巴细胞的炎症指数						
NLR	7.36[4.71-12.18]	3.19[2.29-4.78]	<0.001***	7.36[4.71-12.18]	4.19[2.79-6.74]	<0.001***
PLR	170.83[122.32-258.82]	132.06[103.39-170.72]	<0.001***	170.83[122.32-258.82]	156.52[118.94-197.31]	0.42*

如果连续数据符合正态分布，则用 X ± SD 来描述；否则，它可以用中位数和四分位数（25%，75%）来描述。

*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001.

2.2 倾向得分匹配后的协变量均衡性检验

经过倾向评分匹配分析后，共创建了 115 对匹配的患者。当匹配时，卡钳值被设置为 0.03。我们使用核密度图和标准化平均差值（SMD）来证明匹配前后住院死亡组和住院非死亡组之间的 20 个协变量的差异，如图 1 和图 2 所示。



注：住院期间死亡的 AMI 患者与住院期间未死亡的 AMI 患者报告的倾向评分分布;这些由核密度图显示。（A）匹配前总体倾向评分的分布;（B）倾向评分在匹配人群中的分布。在总体人群中，死亡患者的倾向评分要高得多，而在匹配的人群中，倾向评分几乎分布相同。PS，倾向评分。

图 1 AMI 患者在匹配队列和总体队列中的倾向评分分布

Figure 1 Propensity score distribution in the matched and overall cohorts of patients with AMI

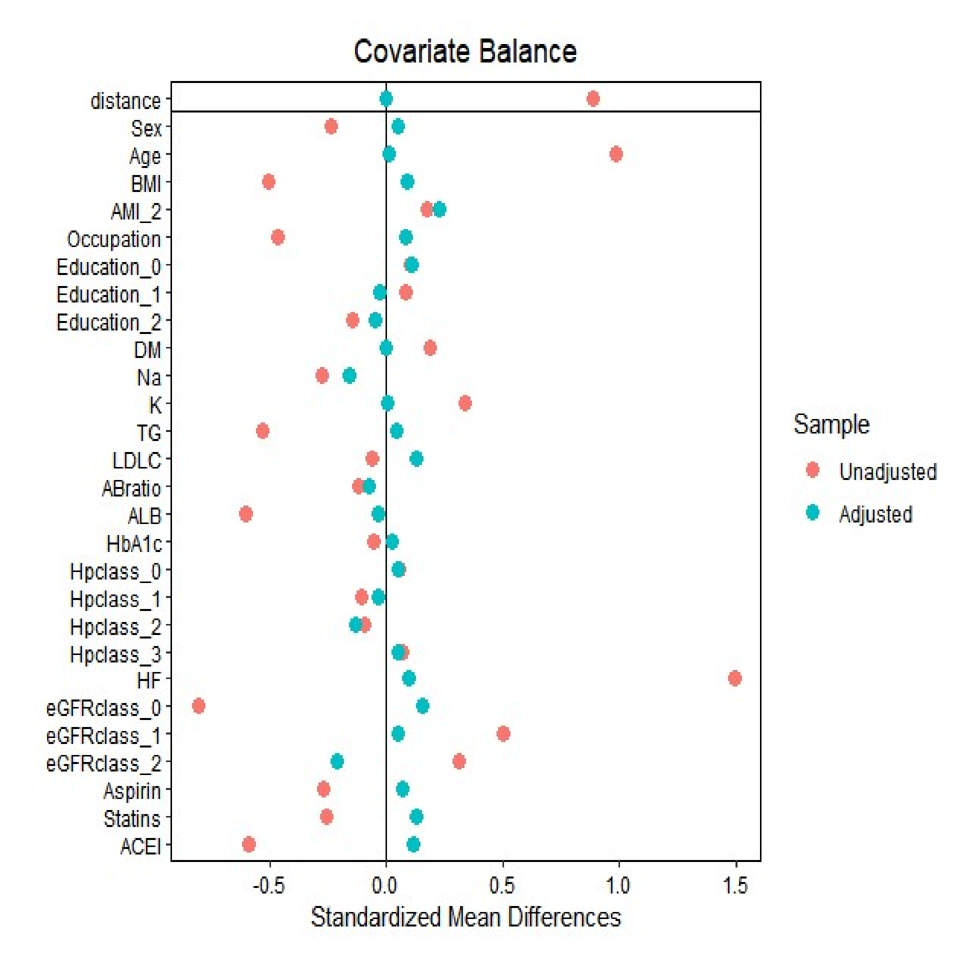


图 2　绝对标准化差值

Figure 2　Absolute standardized difference

鉴于死亡组和非死亡组之间的基线变量存在差异，采用基于倾向评分的方法平衡两组的基线。重要的是，在倾向评分匹配后，大多数组间标准化差异<10%。性别（0=女性，1=男性），AMI（1=非 ST 段抬高型心肌梗死，2=ST 段抬高型心肌梗死），职业（0=退休，1=工作），教育（0=义务教育，1=中学，2=大学），DM（0=无糖尿病，1=糖尿病）、TG（甘油三酯）、LDLC（低密度脂蛋白胆固醇）、AB 比值（载脂蛋白 A 与 B 比值）、ALB（白蛋白）、HbA1C（糖化血红蛋白）、高血压等级（Hp 类）（0=正常血压， 1=高血压 1 级，2=高血压 2 级，3=高血压 3 级），HF（0=无心力衰竭，1=伴有心力衰竭），eGFR 等级 （0 =>60，1=30-60，2=<30），ACEI（血管紧张素转换酶抑制剂），阿司匹林，他汀类药物，ACEI（0=否，1=是）。

2.3　NLR ＋ PLR、NLR 和 PLR 对 AMI 患者住院死亡风险的预测价值

使用 ROC 曲线分析，NLR + PLR 的 AUC 为 0.754；NLR 的 AUC 为 0.731；PLR 的 AUC 为 0.577。这些最优临界值由 ROC 结果中的约登指数确定。在 0.5491 时，NLR＋PLR 具有最佳阈值，具有最佳的灵敏度（55.70%）和特异性（85.22%），如表 2 和图 3 所示。AUC 在 NLR＋PLR，NLR 和 PLR 之间进行了比较。结果表明，它们之间的 AUC 存在显著差异，如表 3 所示。

表 2　预测 AMI 患者住院死亡的 ROC 曲线和临界值

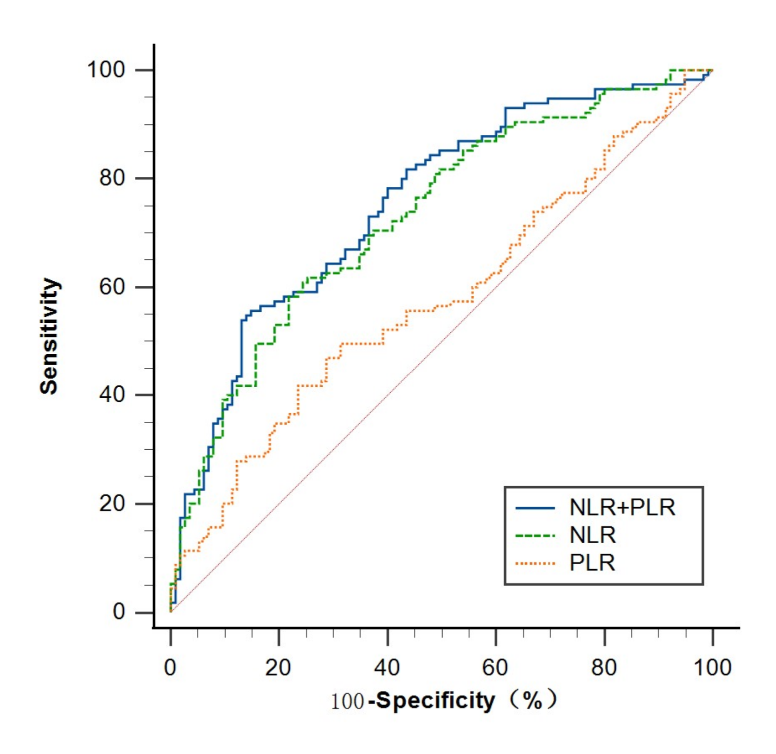
Table 2　The ROC curve and cut-off values of common ratios predicting in-hospital death in patients with AMI

变量	AUC	灵敏度	特异性	约登指数 J	临界值	95%CI	概率值（Z 统计量）
NLR + PLR	0.754	55.65%	85.22%	0.4087	0.5491	0.693-0.089	<0.001***
NLR	0.731	61.74%	74.78%	0.3625	6.495	0.669-0.787	<0.001***
PLR	0.577	49.57%	68.70%	0.1826	178.985	0.511-0.642	0.040*

*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001. NLR、中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLR、血小板与淋巴细胞比值; NLR + PLR、NLR 联合 PLR

图 3 预测 AMI 患者住院死亡的 ROC 曲线

Figure 3 The ROC curve of common ratios predicting in-hospital death in AMI patients



注：NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板-淋巴细胞比值；NLR + PLR，NLR 联合 PLR

表 3 联合指标与独立指标预测价值的 ROC 曲线下面积比较

Table 3 Comparison of area under ROC curve of predictive value between combined index and independent index

变量	曲线下面积差异	标准差	**95%CI**	***P***
NLR + PLR vs.NLR	0.0233	0.011	0.001-0.045	0.037*
NLR + PLR vs.PLR	0.177	0.040	0.098-0.255	<0.001***
NLR vs.PLR	0.154	0.032	0.090-0.217	<0.001***

*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001. NLR、中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLR、血小板与淋巴细胞比值; NLR + PLR、NLR 联合 PLR

2.4 高 NLR + PLR 是预测 AMI 患者住院期间累积死亡风险的重要指标

单因素 Cox 回归显示，NLR + PLR>0.5491 的患者死亡风险较高（HR2.936;95% CI 1.963 - 4.392;P<0.001）; NLR>6.495 的患者死亡风险较高（HR2.216;95% CI 1.510 - 3.254;P<0.001）; PLR>178.9855 的患者累积死亡风险较高（HR1.638;95% CI 1.106 - 2.426;P =0.013）。如图 4 所示。

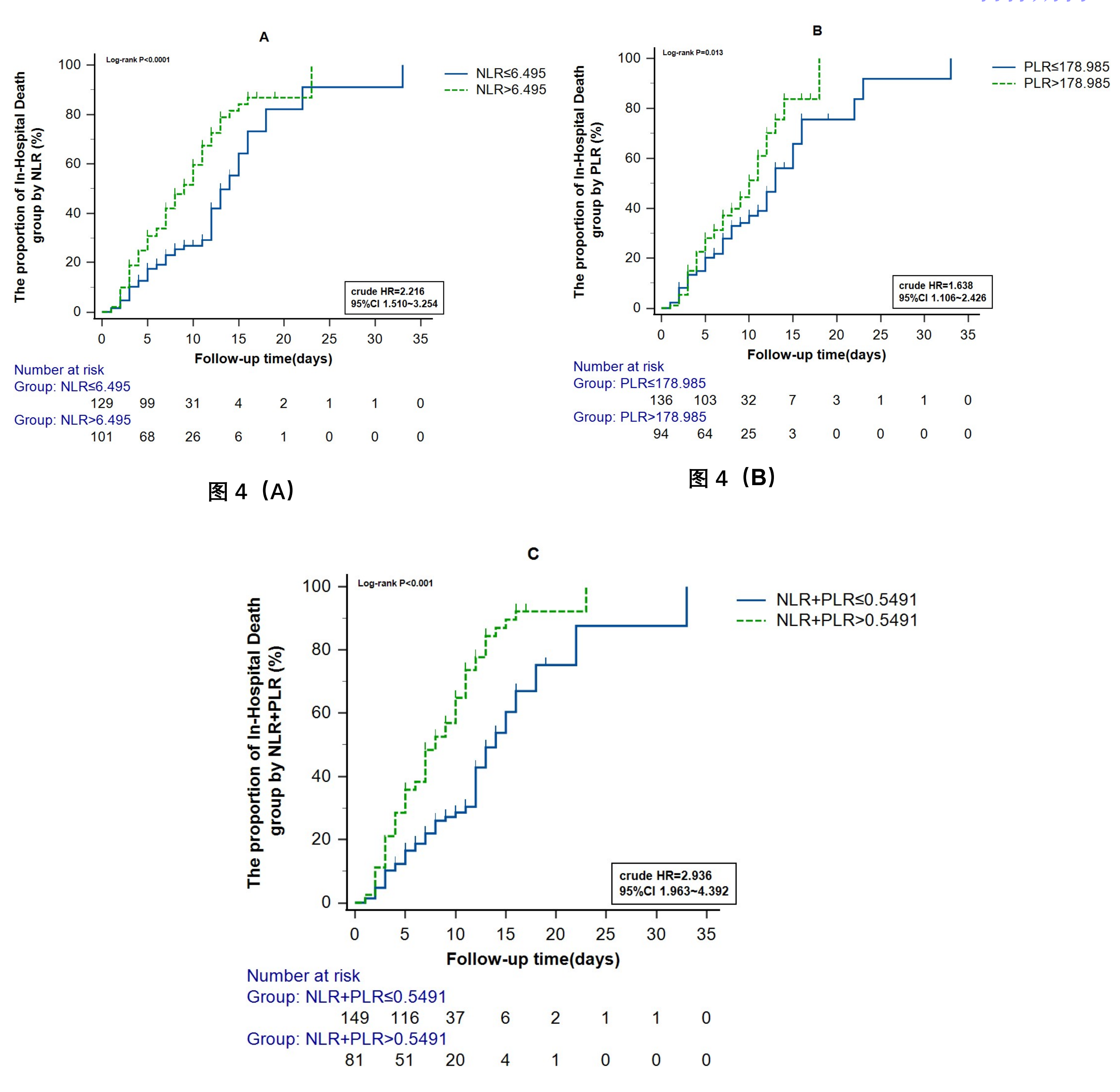


图 4（A）

图 4（B）

图 4（C）

注：（A）中性粒细胞与淋巴细胞比分组，NLR（≤6.495vs.>6.495）；（B）按血小板与淋巴细胞比率分组，PLR（≤178.985vs.>178.985）；（C） 按 NLR 和 PLR 分组，（≤0.5491vs.>0.5491）。NLR，中性粒细胞与淋巴细胞的比例;PLR，血小板 － 淋巴细胞比率;NLR ＋ PLR，NLR 与 PLR 相结合。Number at risk：历险指数

图 4　基于各项炎症指标比率对 AMI 患者住院期间累积死亡风险的生存分析

Figure 4　Survival analysis of cumulative risk of in-hospital mortality in AMI patients based on the ratio of various inflammatory markers

2.5　与 NSTEMI 患者的预测能力相比，NLR ＋ PLR 对 STEMI 患者院内死亡风险的预测能力更高

为了更好地评估 NLR ＋PLR 对不同类型心肌梗死患者院内死亡风险的预测价值，我们将患者分为 NSTEMI 组和 STEMI 组。ROC 曲线分析显示，NLR+PLR 在 STEMI 患者中 AUC 为 0.797，特异性为 85.42，敏感性为 68.29%，预测能力优于 NLR 或单独使用 PLR。但在非 ST 段抬高型心肌梗死患者中，NLR ＋ PLR 的 AUC 为 0.739，特异性为 82.09%，敏感性为 54.05%，NSTEMI 患者 NLR ＋ PLR 的 AUC 与 NLR 的 AUC 差异无统计学意义（P=0.275）。这表明 NLR ＋ PLR 对 STEMI 患者院内死亡风险的预测能力优于 NSTEMI 患者，如表 4 和图 5 所示。

表 4　联合与独立指标预测 NSTEMI 与 STEMI 患者住院期间死亡风险 ROC 曲线下面积比较

Table 4　Area under the ROC curve for combined versus independent measures predicting in-hospital mortality risk in patients with NSTEMI versus STEMI

变量	NSTEMI				STEMI			
	AUC	灵敏度	特异性	概率值	AUC	灵敏度	特异性	概率值
NLR + PLR	0.739	71.62%	65.67%	<0.001***	0.797	68.29%	85.42%	<0.001***
NLR	0.720	70.15%	54.95%	<0.001***	0.754	68.75%	73.17%	<0.001***
PLR	0.613	55.41%	70.15%	0*.018	0.512	63.41%	25%	0.847

*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001. NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板与淋巴细胞比值；NLR + PLR，NLR 联合 PLR；NSTEMI，非 ST 段抬高型心肌梗死；STEMI，ST 段抬高型心肌梗死

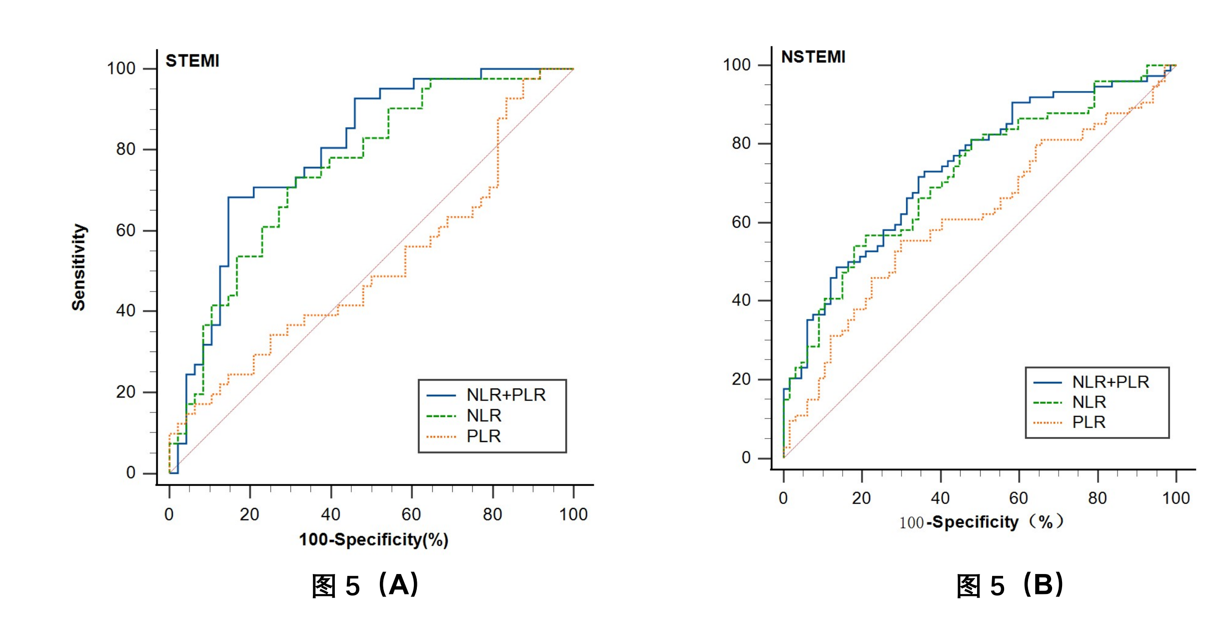


图 5（A）　图 5（B）

注：（A、B）NLR + PLR、NLR 和 PLR 分别在预测非 ST 段抬高型心肌梗死组和 STEMI 组院内死亡方面的比较。NLR，中性粒细胞与淋巴细胞的比例；PLR，血小板 − 淋巴细胞比率；NLR + PLR，NLR 与 PLR 相结合。

图 5　NSTEMI 组和 STEMI 组的 ROC 曲线的比较

Figure 5　Comparison of ROC curves of common ratios in NSTEMI and STEMI groups, respectively

3　讨论

在这项针对 3246 例 AMI 患者的回顾性研究中，我们根据倾向评分匹配评估了 NLR 联合 PLR 对 AMI 患者院内死亡风险的预测价值。我们发现，与单独使用 NLR 和 PLR 相比，NLR 联合 PLR 对 AMI 患者院内死亡风险的预测能力更高。此外，我们发现，与非 ST 段抬高型心肌梗阻患者相比，NLR + PLR 在预测 STEMI 患者院内死亡风险方面更好，NLR + PLR 对非 ST 段抬高型心肌梗死患者院内死亡风险的预测值与单独使用 NLR 相比没有显示出显著的预测优势（$AUC_{NLR+PLR}$ 0.739 vs. AUC_{NLR} 0.720，P=0.274）。最后，我们根据 NLR + PLR 的临界值（NLR + PLR>0.5491）对患者进行重新分组，发现高 NLR + PLR 组的 AMI 患者的院内死亡风险比低 NLR + PLR 组的 AMI 患者高 2.93 倍。

近年来，NLR 和 PLR 在心血管疾病领域备受关注，因为它们的测量成本低且计算方便。虽然中性粒细胞、淋巴细胞和血小板很容易获得，并且在常规血液检查中更常见，但它们很容易受到各种生理条件的影响，而 NLR 和 PLR 相对稳定[19]，这是它们在心血管疾病中的备受关注的原因之一。动脉粥样硬化的发生及发展离不开炎症的激活和持续反应。代谢刺激和炎症反应导致冠状动脉粥样硬化斑块形成期间中性粒细胞的数量显著增加。中性粒细胞的过度产生也可以促进动脉粥样硬化的进展，这些中性粒细胞凋亡片段的形成也参与脂质池的形成，促进薄帽纤维动脉粥样硬化的形成[20]。因此，中性粒细胞与动脉粥样硬化的发生和发展以及 AMI 的发生密切相关。淋巴细胞参与炎症调节，并在 AMI 期间由于其重新分布而减少淋巴细胞计数。此外，较高的中性粒细胞计数和较低的淋巴细胞计数

表明，患者的炎症和压力水平越高，心肌损伤越严重[21, 22]。在我们的研究中，住院期间死亡的患者比未死亡的患者具有更高的中性粒细胞计数和显着较低的淋巴细胞计数，这表明死于 AMI 的患者发生了更强的炎症和应激反应。

虽然已有研究验证了 NLR 在预测 AMI 患者院内死亡风险方面的价值[13]，但对于 AMI 患者来说，院内死亡事件的发生往往与多种因素有关，如患者年龄、性别、血压、肝肾功能等，这些因素会影响 NLR 对 AMI 患者院内死亡的预测价值。然而，我们的研究根据倾向评分平衡了多种混杂因素，如性别、年龄、BMI、肝肾功能、院内治疗药物以及死亡和非死亡 AMI 患者组之间的血脂水平，这些因素与 AMI 患者院内死亡的风险直接相关。匹配后，上述指标之间没有差异。即使匹配前死亡组与非死亡组在血压分层指标上无显著差异，在匹配后死亡组与非死亡组患者比例在不同血压等级间也趋于一致。在倾向评分匹配后，我们发现 NLR 和 PLR 仍然是预测 AMI 患者院内死亡风险的重要指标，但 PLR 在 AMI 患者院内死亡风险方面明显弱于 NLR，这与先前的发现一致[14, 23]。因此，我们假设 NLR 联合 PLR 对 AMI 患者在住院期间的死亡风险的预测能力可能会优于这两个指标单独预测的能力。我们的结果表明，NLR ＋ PLR 在预测 AMI 患者院内死亡风险方面比单独使用 NLR 或 PLR 更强大，高 NLR ＋ PLR 可被视为 AMI 患者院内死亡的危险因素。基于倾向评分匹配（PSM），两个匹配组之间的基线数据无显著差异，并且还通过 hist 图、核密度图和卡方检验等多种方法验证了匹配组之间匹配协变量的变化。基于此，我们的理论提供了 NLR + PLR 作为 AMI 患者院内死亡风险的预测指标的证据。

在这项研究中，我们还纳入了 AMI 住院患者的教育水平、退休情况等资料。在我们研究的人群中有近 90%已经退休，他们的经济收入有限，因此他们经常面临更大的生活和精神压力。先前的研究表明，社会经济收入低、生活及压力大的人容易出现血管炎症反应增加，并伴随心血管事件风险增加。这一现象的机制如下：较低的社会经济地位→杏仁核代谢活性↑→白细胞生成活性↑→动脉炎症↑→心血管事件[24, 25]。

这项研究有一定的局限性。首先，我们未能观察到患者的远期预后，这在一定程度上限制了 NLR + PLR 预测 AMI 患者长期死亡风险的预测价值。其次，一些危重患者在入组后未经常规检查就死亡，导致我们无法获得这部分患者的临床基线数据，也导致我们的样本量减少。

总之，NLR ＋ PLR 对 AMI 患者的院内死亡风险具有良好的预测能力，特别是在 STEMI 患者中预测效能更佳。

作者贡献：陈焱、吕志博、徐清、陈胜岳、韩元元负责数据的收集和整理；陈焱、陈胜岳负责论文的构思、统计学处理及论文的撰写；赵昕负责论文整体的质量把控。

利益冲突声明：本文不存在利益冲突

参考文献

1. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14(1):21-9.
2. Stone GW, Mintz GS, Virmani R. Vulnerable Plaques, Vulnerable Patients, and Intravascular Imaging. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2022-6.
3. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. J Am Coll Cardiol. 2015;65(8):846-55.
4. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Boren J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021;42(47):4791-806.
5. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;380(2):171-6.
6. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. Eur Heart J. 2002;23(5):376-83.
7. Webb RJ, Mazidi M, Lip GYH, Kengne AP, Banach M, Davies IG. The role of adiposity, diet and inflammation on the discordance between LDL-C and apolipoprotein B. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(3):605-15.
8. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):3031-41.
9. Mikolajczyk TP, Szczepaniak P, Vidler F, Maffia P, Graham GJ, Guzik TJ. Role of inflammatory chemokines in hypertension. Pharmacol Ther. 2021;223:107799.
10. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. Front Physiol. 2012;3:128.
11. Sheng J, Liu N, He F, Cheng C, Shen S, Sun Y. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios before and after percutaneous coronary intervention and their impact on the prognosis of patients

with acute coronary syndrome. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e2580.

12. Kounis NG, Koniari I, Plotas P, Soufras GD, Tsigkas G, Davlouros P, et al. Inflammation, Thrombosis, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes. Angiology. 2021;72(1):6-8.
13. Ji Z, Liu G, Guo J, Zhang R, Su Y, Carvalho A, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Important Indicator Predicting In-Hospital Death in AMI Patients. Front Cardiovasc Med. 2021;8:706852.
14. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. Front Cardiovasc Med. 2022;9:811790.
15. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? Exp Mol Pathol. 2019;110:104267.
16. Mitra R, Reiter JP. A comparison of two methods of estimating propensity scores after multiple imputation. Stat Methods Med Res. 2016;25(1):188-204.
17. Savarese G, Dahlstrom U, Vasko P, Pitt B, Lund LH. Association between renin-angiotensin system inhibitor use and mortality/morbidity in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a prospective propensity score-matched cohort study. Eur Heart J. 2018;39(48):4257-65.
18. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med. 1998;17(19):2265-81.
19. Shumilah AM, Othman AM, Al-Madhagi AK. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):422.
20. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66.
21. Yip HK, Wu CJ, Hang CL, Chang HW, Yang CH, Hsieh YK, et al. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris. Int Heart J. 2005;46(4):571-81.
22. Roy D, Quiles J, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Sinha M, Kaski JC. A comparative study of markers of inflammation for the assessment of cardiovascular risk in patients presenting to the emergency department with acute chest pain suggestive of acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2006;109(3):317-21.
23. Liu J, Ao W, Zhou J, Luo P, Wang Q, Xiang D. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction. Am J Transl Res. 2021;13(5):4892-9.
24. Tawakol A, Osborne MT, Wang Y, Hammed B, Tung B, Patrich T, et al. Stress-Associated Neurobiological Pathway Linking Socioeconomic Disparities to Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3243-55.
25. Morera LP, Marchiori GN, Medrano LA, Defago MD. Stress, Dietary Patterns and Cardiovascular Disease: A Mini-Review. Front Neurosci. 2019;13:1226.